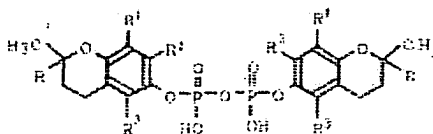
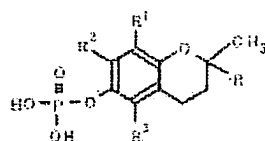


MEDICINE FOR PREVENTING/TREATING PERIPHERY BLOOD STREAM DISORDER

Publication number: JP11043436 (A)
Publication date: 1999-02-16
Inventor(s): TSUCHIYA TOSHIYUKI; ITO SHINOBU; OGATA EIJI; ONISHI YUTAKA
Applicant(s): SHOWA DENKO KK
Classification:
 - international: A61K9/20; A61K31/665; A61P3/02; A61P3/08; A61P7/02; A61P9/00; A61P9/10; A61P25/04; A61P27/02; A61P29/00; A61P43/00; C07F9/09; C07F9/655; C07F9/655; A61K9/20; A61K31/665; A61P3/00; A61P7/00; A61P9/00; A61P25/00; A61P27/00; A61P29/00; A61P43/00; C07F9/00; (IPC1-7) C07F9/655; A61K31/665; A61K9/20; A61K31/665; C07F9/09
 - European:
Application number: JP19970200341, 19970725
Priority number(s): JP19970200341, 19970725

Abstract of JP 11043436 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine having a good handling property, digestivity, and absorption, and stability, as well as an excellent action to periphery blood stream disorder, by including a tocopherol phosphate as an active ingredient. **SOLUTION:** This medicine is obtained by including preferably 99.5 wt.% or more a tocopherol phosphate preferably shown by formula I [RH and RCH_3] and/or a salt thereof (e.g. alkali metal salt) as an active ingredient, and, for example, 3 wt.% or less P,P'-bis(tocopherol) diphosphate shown by formula II and/or a salt thereof. It is preferable to prepare the medicine in tablet, pill, powder, liquid, and so on.; The medicine is effective to a disease or more selected from cold sense, cold, numbness, chilblain, fruit, shoulder discomfort, hemorrhoid, lumbago, and so on, which are caused by periphery blood stream disorder.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-43436

(43)公開日 平成11年(1999)2月16日

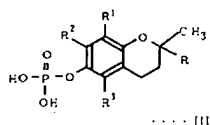
(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/665	ABN	A 6 1 K 31/665	ABN
	AAH		AAH
	ABG		ABG
	ABL		ABL
	ABX		ABX
審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 16 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願平9-200341	(71)出願人	000002004 昭和電工株式会社 東京都港区芝大門1丁目13番9号
(22)出願日	平成9年(1997)7月25日	(72)発明者	土 屋 敏 行 千葉県千葉市緑区大野台1-1-1 昭和 電工株式会社総合研究所内
		(72)発明者	伊 東 忍 東京都港区芝大門一丁目13番9号 昭和電 工株式会社内
		(72)発明者	小 方 英 二 東京都港区芝大門一丁目13番9号 昭和電 工株式会社内
		(74)代理人	弁理士 鈴木 俊一郎 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 末梢血流障害予防・治療剤

(57)【要約】

【解決手段】トコフェロールリン酸エステルおよび/またはその塩(A)を有効成分として含有する末梢血流障害予防・治療剤。上記トコフェロールリン酸エステルが、下記式【I】で表されることが好ましい。

【化1】



(式【I】中、R¹~R³は、それぞれ独立にメチル基または水素原子を示し、RはC₁₄H₃₃またはC₁₆H₃₃を示す。)

また、有効成分としての上記(A)中におけるP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステルおよび/またはその塩の含有量が、3重量%以下であることが好ましい。

【効果】水溶性でかつ安定なトコフェロールリン酸エス

テル類を含有する末梢血流障害予防・治療剤である。

1

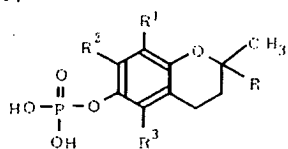
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 トコフェロールリン酸エステルおよび／またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする末梢血流障害予防・治療剤。

【請求項 2】 有効成分としての上記トコフェロールリン酸エステルおよび／またはその塩中のトコフェロールリン酸エステルが、下記式〔I〕で表されるものであることを特徴とする請求項 1 に記載の末梢血流障害予防・治療剤：

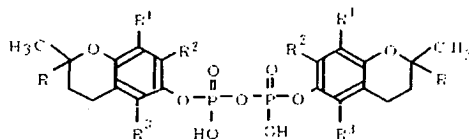
〔I〕：

〔化 1〕



.....〔I〕

*



.....〔II〕

〔式〔II〕中、R¹～R³は、それぞれ独立にメチル基または水素原子を示し、Rは、C₁、H₁、またはC₁、H₁、を示す。〕。

【請求項 4】 上記式〔I〕中、R¹～R³が、何れもメチル基である請求項 2～3 の何れかに記載の末梢血流障害予防・治療剤。

【請求項 5】 上記塩が、アルカリ金属塩である請求項 1～4 の何れかに記載の末梢血流障害予防・治療剤。

【請求項 6】 上記末梢血流障害予防・治療剤の剤型が、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、半剤、注射剤、軟膏剤のうちの何れかである請求項 1～5 の何れかに記載の末梢血流障害予防・治療剤。

【請求項 7】 末梢血流障害によって惹起される症状が、冷感、冷え性、痺れ、しもやけ、うちみ、疼痛、肩こり、神経痛、くしき、痺、腰痛、リウマチ、ひび、間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、視盲、四肢冷感症、あかざれ、慢性動脈閉塞症、レイノー病、バージャー病のうちから選択される単一症状または 2 種以上の複合症状である請求項 1～6 の何れかに記載の末梢血流障害予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

〔0001〕

2

〔式〔I〕中、R¹～R³は、それぞれ独立にメチル基または水素原子を示し、RはC₁、H₁、またはC₁、H₁、を示す。〕。

【請求項 3】 有効成分としての上記トコフェロールリン酸エステルおよび／またはその塩中における、下記式〔II〕で表されるP、P'-ビストコフェロールリン酸エステルおよび／またはその塩の含有量が 3 重量%以下であることを特徴とする請求項 1～2 の何れかに記載の末梢血流障害予防・治療剤：

〔II〕：

〔化 2〕

【発明の技術分野】 本発明は末梢血流障害予防・治療剤に関し、さらに詳しくは、水溶性でかつ安定なトコフェロールリン酸エステル類を含有する末梢血流障害予防・治療剤に関する。

〔0002〕

【発明の技術的背景】 従来より、末梢血流障害に伴う冷感、痺れ、疼痛等の自覚症状に対する治療剤としては、血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を併せ持つ薬剤が使用されている。

〔0003〕 しかしながら、これらの薬剤の治療効果は必ずしも満足できるものではなく、またこれらの薬剤は、全身の血管に作用するため、頭痛、はてり感等の副作用が多く見られ、特に高齢者への使用に対しては安全上の問題があった。

〔0004〕 近年、人口の高齢化により、末梢血流障害による冷感、痺れ、疼痛等の症状を訴える患者が増加しており、このような症状に対して障害部位の局所で十分な治療効果を有し、全身への影響が少なく、且つ高齢者に対しても安全性が高く、末梢血流障害によって惹起される冷感、痺れ、疼痛等の症状を治療しうる薬剤の開発が切望されている。

〔0005〕 ところで、トコフェロールは、ビタミンEとして一般によく知られておりビーナッツ油や大豆油等

50

の植物油に多く含まれている。ビタミンEすなわちトコフェロールは抗不妊因子の解明を目指す過程で発見・研究されてきたが、その中で最も興味をもたれたのはトコフェロールの末梢血流循環促進作用であった。このトコフェロールの末梢循環促進作用が注目され、現在ではトコフェロールは、医薬品として使用されている。

【0006】しかしながら、従来より上市されているトコフェロール類は、油脂やアセトン、エタノール等の有機溶媒には溶解するものの水に難溶ないし不溶であり、また粘性油状であるためにその取扱いは制約を受け、さらに、空気中では光、熱、アルカリ等の作用により、容易に酸化されてしまうという問題点がある。

【0007】また従来のトコフェロール類は水に対し難溶ないし不溶であるため、注射液等の液剤には容易に溶解せず注射液には添加しにくいという問題点がある。また、従来のトコフェロール類は上記のように油溶性で粘度が高く、このようなトコフェロール類を経口摂取すると、健康人では比較的良好に腸管より消化吸収されうるとしても、老人や子供の場合、あるいは成人でも病後、疲労及びストレス時等のように、通常の消化能力が低下しているような場合においては、従来の油溶性トコフェロール類ではその消化吸収率が著しく低下することがあり、このような年齢や不健全状態のヒトにおいては、従来のトコフェロール類では、経口摂取には不向きであるという問題点もある。

【0008】このため、近年では、ヒトの年齢や健康状態等によらず、良好に吸収しうるようにトコフェロール類の水溶性を増大させる試みなどが盛んに検討されている。例えば、トコフェロール類の親水性を増大させる試みとして、特公07-037381号公報には、トコフェロール類のヘミコハク酸エステルのアルカリ金属塩を含有し、溶解補助剤および乳化剤を全く含まず、トコフェロール類を高濃度で含有する水性乳化相成物が提案されている。また、特開平06-87875号公報には、トコフェロールリン酸エステルのグリセリン誘導体（塩）が提案され、高い水溶性を示すとされる。また、トコフェロールのニコチン酸エステル（例えば、特開昭55-49074号公報）やトコフェロールの配糖体（例えば、特開昭60-56994号公報）等も提案されている。

【0009】しかしながら、上記公報記載の化合物は、全て多段階にわたる合成反応を必要とするために、製造が困難であり、コスト高になるという問題点がある。なお、比較的合成が簡便なトコフェロール誘導体として、トコフェロールのリン酸エステルのナトリウム塩が知られている【中川等、薬学雑誌、75、1332（1995）；特公昭37-1737号公報；特公03-32558号公報；E. E. Zhukova等、Khim. - Fram. Zh., 17（7）、840（1983）。】。

【0010】しかしながら、中川等は、薬学雑誌において、トコフェロールとオキシ三塩化リンとの反応から得られるトコフェロールリン酸エステルの水溶液は、中性にすると乳濁状となり、沈殿物を生じ、容易に水に溶解しないと記載している【薬学雑誌、75（11）、1322（1955）】。

【0011】また、E. E. Zhukova等は、「Khim. - Fram. Zh., 17（7）、840（1983）。」において、保護基で置換されたオキシ三塩化リンとトコフェロールとを反応させ、次いで脱保護することにより、トコフェロールリン酸エステルが得られることを示しているが、低収率であり、二ナトリウム塩でないと、水に溶解しない旨記載している。すなわちpH10以上の塩基性でないと水に溶解しない。

【0012】特に従来の合成方法により得られたトコフェロールリン酸エステル及びその塩類（これらを併せて本明細書では、「トコフェロールリン酸エステル類」とも言う。）を医薬品に添加すると、溶解性、乳化分散安定性などが悪いために一旦は可溶化できても経時的に製剤中に不溶物が沈殿したり、乳化が破壊されたり、粘度が変化するなどの現象が起こり、従来のトコフェロールリン酸エステル類を医薬品中で安定に保つことはできず、医薬品の品質を著しく低下させるという問題点があった。

【0013】これらの問題点を解決するために従来では、トコフェロールリン酸エステル類含有物に非イオン界面活性剤などを添加しトコフェロールリン酸エステル類を乳化して分散させる方法が、化粧品等には応用されている（特開平3-3255号公報）。しかしながら、この方法を採用したとしても、医薬品や化粧品を含めてトコフェロールリン酸エステル類含有製品の流通に必要とされる長期間の安定性試験、及び40度の加速試験などでは経時的に十分に安定な製剤を得ることはできなかった。

【0014】特に医薬品の場合はヒトの健康に関わるものでありその目的・用途上、化粧品と異なり製品の品質に厳密性が求められており、化粧品以上の安定性が求められ、非イオン界面活性剤等は人体に有害な可能性もあるためなるべく非イオン界面活性剤などの溶解補助剤を使用すること無しに溶解させよう方法が必要とされていた。

【0015】このような状況に鑑み、本発明者等はトコフェロールリン酸エステル及びその塩類に注目し、特に界面活性剤等の添加剤を必要とせず、それ自体で水溶性を保持させるべく鋭意研究した結果、上記した従来のトコフェロールリン酸エステルのアルカリ金属塩が中性付近で乳濁あるいは沈殿するのは、下記の理由によることを見出した。

【0016】すなわち、トコフェロールとオキシ三ハロゲン化リンをビリジン等の脱酸剤の存在下に反応させ、

次いで生成物中のリン-ハロゲン結合を加水分解すると、トコフェロールリン酸エステルのみならず、同時に不純物のP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステルが副生してしまう。このP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステルは、中性域の水溶液に対する溶解度が低いため、このP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステルがある程度含まれた水溶液では、固体が析出し、白濁、沈澱が生じてしまい、結果として、液状の医薬品製剤中などではトコフェロールリン酸エステル類が析出し、沈澱が生じてしまうことなどを見出した。

〔0017〕そして、中性域で安定なトコフェロールリン酸エステル類の製剤を得るためには、このトコフェロールリン酸エステル類中に含まれるP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステル類をできるだけ除去すればよく、このようにすれば水に対して溶解可能なトコフェロールリン酸エステル類の製剤を得ることができることを見出した。

〔0018〕さらにこのようにP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステル含有量が少なく、水溶性で安定なトコフェロールリン酸エステル類について、その末梢血流障害に対する薬効を調べたところ、極めて高い末梢血流障害治療効果を有することなどを見出し本発明を完成するに至った。

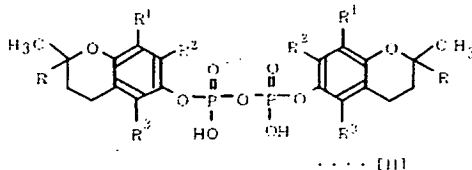
〔0019〕

〔発明の目的〕本発明は、上記のような従来技術に伴う問題点を解決しようとするものであって、粘性の油状態を示す従来のトコフェロール類と異なり水溶性薬効成分を含有し、取扱いの利便性、消化吸収性、安定性が著しく改善され、ヒトに対してビタミンE活性を発現し、末梢血流障害に対して優れた薬効を有する医薬品を提供することを目的としている。

〔0020〕また、本発明は、末梢血流障害によって惹起される、冷感、痺れ、疼痛等の自覚症状を治療できる医薬品を提供することを目的としている。

〔0021〕

*



〔0026〕〔式〔II〕〕中、R'~R'は、それぞれ独立にメチル基または水素原子を、Rは、C₁、H₁、またはC₁、H₂を示す。）

本発明の好ましい態様においては、上記式〔I〕中、R'~R'が、何れもメチル基であることが望ましく、さらにはRがC₁、H₂であること（すなわち、α-トコフェロールリン酸エステル類）が最も望ましい。また、本発

50

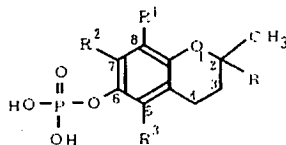
*〔発明の概要〕本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤（末梢血流障害改善剤）は、トコフェロールリン酸エステルおよび/またはその塩、好ましくは高純度のトコフェロールリン酸エステルおよび/またはその塩（高純度トコフェロールリン酸エステル類）を有効成分として含有することを特徴としている。

〔0022〕本発明の好ましい態様においては、上記高純度トコフェロールリン酸エステル類中のトコフェロールリン酸エステルが、下記式〔I〕で表されるものであることが望ましい。

〔I〕:

〔0023〕

〔化3〕



〔0024〕〔式〔I〕〕中、R'~R'は、それぞれ独立にメチル基または水素原子を示し、RはC₁、H₁、またはC₁、H₂を示す。）本発明においては、有効成分としてのトコフェロールリン酸エステルおよび/またはその塩は、下記式〔II〕で表される不純物としてのP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステルおよび/またはその塩（P、P'-ビストコフェロールジリン酸エステル類）の含有量が、通常、3重量%以下、好ましくは2重量%以下、特に好ましくは0.5重量%以下であることが望ましい。

〔II〕:

〔0025〕

〔化4〕

明の好ましい態様においては、上記塩が、アルカリ全塩であることが望ましい。

〔0027〕このような末梢血流障害予防・治療剤は、粘性の油状態を示す従来のトコフェロール類と異なり水溶性を示す高純度トコフェロールリン酸エステル類を有効成分として含有しており、取扱いの利便性、消化吸収性、安定性が著しく改善されており、ヒトに対して末梢

血管拡張作用等のビタミンE活性を発現し、末梢血流障害に対して優れた薬効を示す。

【0028】このような末梢血流障害予防・治療剤の剤型としては、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が好ましい。

【0029】また、本発明の末梢血流障害予防・治療剤は、末梢血流障害によって惹起される、冷感、冷え性、痺れ、しもやけ、うちみ、疼痛、肩こり、神経痛、くじき、痔、腰痛、リウマチ、ひび、間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、凍瘡、四肢冷感症、あかぎれ、慢性動脈閉塞症、レイノー病、パージャ病のうちから選択される単一症状または2種以上の複合症状に対する予防・治療剤として好適である。

【0030】

【発明の具体的説明】以下、本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤について具体的に説明する。

【末梢血流障害予防・治療剤】本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤（末梢血流障害改善剤）は、トコフェロールリン酸エステルおよび／またはその塩、好ましくは高純度のトコフェロールリン酸エステルおよび／またはその塩（高純度トコフェロールリン酸エステル類）を有効成分として含有している。

【0031】このような有効成分としての高純度トコフェロールリン酸エステル類は、例えば後述する式【I】で表される。トコフェロールリン酸エステルおよび／またはその塩(i)を97重量%以上、好ましくは98重量%以上、特に好ましくは99.5重量%以上の量で含有し、例えば後述する式【II】で表される、P、P'-ビストコフェロールジリン酸エステルおよび／またはその塩(ii)（P、P'-ビストコフェロールジリン酸エステル類）の含有量が、少ないほど好ましく、3重量%以下、好ましくは2重量%以下、特に好ましくは0.5重量%以下である。

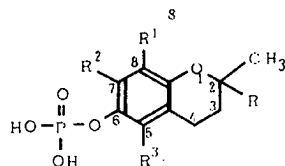
【0032】トコフェロールリン酸エステル類含有物中における、不純物であるこのP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステル類の量が3重量%を超えると、pH5～9付近の水性溶液に対する溶解性が低下し、トコフェロールリン酸エステル類含有物の強制攪拌などにより一旦はP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステル類(ii)の乳化分散などをさせることができても経時的に白濁、析出を生じ、広範囲の末梢血流障害予防・治療剤に添加しにくくなる傾向がある。

【0033】本発明の好ましい態様においては、上記トコフェロールリン酸エステルが、下記式【I】で表されるものであることが望ましい。

【I】

【0034】

【化5】

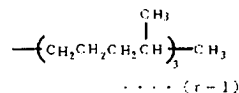


.....【I】

【0035】式【I】中、R¹～R⁴は、それぞれ独立にメチル基または水素原子を示し、RはC₁₄H₁₃またはC₁₄H₁₅を示す。このRがC₁₄H₁₃（トコフェロールタイプ）である場合、例えば式（r-1）：

【0036】

【化6】

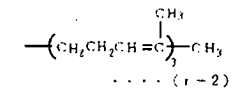


.....（r-1）

【0037】で表され、RがC₁₄H₁₅（トコトリエノールタイプ）である場合、例えば式（r-2）：

【0038】

【化7】

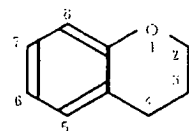


.....（r-2）

【0039】で表される。このような式【I】で表されるトコフェロールリン酸エステルとして、具体的には、例えば、α-トコフェロール（R¹、R²、R³＝CH₃）のリン酸エステル、β-トコフェロール（R¹、R²＝CH₃、R³＝H）のリン酸エステル、γ-トコフェロール（R¹、R²＝CH₃、R³＝H）のリン酸エステル、δ-トコフェロール（R¹＝CH₃、R²、R³＝H）のリン酸エステル、ε-トコフェロール（R¹、R²＝CH₃、R³＝H）のリン酸エステル、ζ-トコフェロール（R¹、R²＝CH₃、R³＝H）のリン酸エステル、η-トコフェロール（R¹、R²＝CH₃、R³＝H）のリン酸エステルの他に、上記α-トコフェロール、β-トコフェロールのベンゾビラン構造（クロマン構造）：

【0040】

【化8】



【0041】のO原子に隣接する2位の炭素原子に結合した長鎖アルキル基が、それぞれ上記（r-2）に置

換された構造のトコフェロールリン酸エステルおよびトコフェロールリン酸エステルが挙げられる。
〔0042〕トコトリエノールタイプのリン酸エステルとしては、 α -, β -, γ -, δ -トコトリエノールのリン酸エステル等が挙げられる。これらのトコフェロールリン酸エステル〔1〕のうちでも前記式〔1〕中の $R^1 \sim R^4$ が何れもメチル基であるもの（ α -タイプ）が好ましく、さらには R が（ r -）式タイプ（トコフェロールタイプ）である α -トコフェロールリン酸エステルが薬効・水溶性に優れ、安全性などの点で望ましい。

〔0043〕また、このようなトコフェロールリン酸エステルの塩としては、薬理的に許容し得る塩であれば特に限定されず。例えば、アルカリ金属塩（例：ナトリウム、カリウム、リチウム等の塩）、アルカリ土類金属塩（例：カルシウム、マグネシウム等の塩）、アルミニウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩等が挙げられ、具体的には、例えば、 α -, β -, γ -, δ -トコフェロールのリン酸エステルのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩： α -, β -, γ -, δ -トコトリエノールのリン酸エステルのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

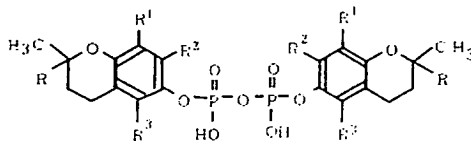
〔0044〕これらのトコフェロールリン酸エステルの塩のうちには、薬効・水溶性に優安性の点でトコフェ

ロールリン酸エステル（特に α -トコフェロールリン酸エステル）のアルカリ金属塩が好ましく、さらにはナトリウム塩、カリウム塩が好ましく、特にトコフェロールリン酸エステルのナトリウム塩が、水に対する溶解性が高く安全性に優れるため好ましい。

〔0045〕また上記式〔1〕で表されるトコフェロールリン酸エステルのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等は、上記式〔1〕で表されるトコフェロールリン酸エステルのうち酸性基を有する化合物に、医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に上記塩を形成させることができる。該塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。なおこのようにして得られるトコフェロールリン酸エステル塩を含有する反応生成物から目的物の上記トコフェロールリン酸エステル塩を単離精製するには、通常の方法を採用すればよく、このようにすれば目的物を容易に単離精製できる。

〔0046〕上記 P 、 P' -ビストコフェロールジリン酸エステルは、下記式〔11〕で表される。

〔11〕
〔0047〕
〔化9〕



・・・〔11〕

〔0048〕式〔11〕中、 $R^1 \sim R^4$ および R は、それぞれ前記式〔1〕の場合と同様であり、 $R^1 \sim R^4$ は、それぞれ独立にメチル基または水素原子を示し、 R は、 $C_{10}H_{19}$ または $C_{15}H_{31}$ を示す。）

〔高純度トコフェロールリン酸エステル塩の製造方法〕
このような高純度トコフェロールリン酸エステル塩およびその製造方法については、本願出願人が提出した先の出願である平成5年(1993)10月17日出願の特願平7-268798号明細書、平成5年(1993)11月14日出願の特願平7-319500号明細書あるいは平成6年(1994)10月17日提出のPCT出願（国際公開日：1997年4月24日、国際公開番号：WO97/14705号）明細書において詳説したものを採用すること

〔0049〕すなわち、このような高純度トコフェロールリン酸エステル塩は、(i)トコフェロールリン酸エステル塩と、(ii) P 、 P' -ビストコフェロールジリン酸エステル塩との混合物を、酸性条件下で加水分解処理す

ることにより、製造することができる。

〔0050〕また、上記高純度トコフェロールリン酸エステル塩は、トコフェロールとオキシシハロゲン化リンとを反応させ、次いで酸性あるいは塩基性水溶液で処理して、トコフェロールリン酸エステルおよび/またはその塩（トコフェロールリン酸エステル塩）を生成させ、次いでこのトコフェロールリン酸エステル塩（トコフェロールリン酸エステルおよび/またはその塩）の生成の際に副生する P 、 P' -ビストコフェロールジリン酸エステル塩（ P 、 P' -ビストコフェロールジリン酸エステルおよび/またはその塩）を酸性条件下で加水分解し、次いで、必要により、塩基性条件下（塩基性水溶液）で中和または塩基性にするにより、製造することができる。

〔0051〕なお、上記製法で得られた高純度トコフェロールリン酸エステル塩等の各種試料中に含まれる、

(i)トコフェロールリン酸エステル塩あるいは、(ii) P 、 P' -ビストコフェロールジリン酸エステル塩の分

析を行うに際しては、長鎖アルキル基、特に好ましくはオクタデシル基が結合したポリ(メタ)クリレート系ゲルが充填された高圧液体クロマトグラフ用カラムを用いることが好ましい。しかもこのカラムを用いて分析を行う場合、カラムの温度を38〜42℃に設定し、溶離液としては0.04〜0.06M(モル/リットル)の酢酸ナトリウムを含有する100/0.9〜1.1(容積比)のメタノール/水を用い、かつ検出に際しては、紫外可視分光器で検出して分析することが好ましい。

【0052】このような本発明の末梢血流障害予防・治療剤中には、粘性の油状態を示す従来のトコフェロール類と異なり、上記の高純度トコフェロールリン酸エステル類が含有されているので、水溶性を示し、取扱いの利便性、消化吸収性、安定性が著しく改善され、ヒトに対して末梢血管拡張作用等のビタミンE活性を発現し、末梢血流障害に対して優れた薬効を有する。

【0053】「末梢血流障害予防・治療剤の剤形、製法、使用法(投与法)など」次に、本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤の剤形、製法、使用法などについて説明する。

【0054】本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤(末梢循環改善剤)は、通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。医薬製剤としては、各種の製剤形態が治療目的に応じて適宜選択でき、特に限定されないが、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0055】上記各種剤形の医薬製剤を調製する際には、通常製剤化に際して使用される種々の成分を配合でき、例えば、担体(賦形剤)、充填剤、増量剤、結合剤、润滑剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、吸収促進剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤などが用いられる。

【0056】以下、各剤形の末梢血流障害予防・治療剤調製時に使用される配合成分についてさらに詳説する。
 <錠剤>例えば、錠剤タイプの医薬製剤を調製するに際しては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、蔗糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の担体または賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、スアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デ

ンプン、乳糖、カオリン、ペントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤；等を使用できる。

【0057】さらに、このような錠剤には、必要に応じて通常の剤皮(包衣)が設けられていてもよく、剤皮付き錠剤としては、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠等が挙げられる。

<丸剤>例えば、丸剤タイプの医薬製剤を調製する際には、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の担体または賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、カンテン等の崩壊剤；等を使用できる。

<座剤>坐剤タイプの医薬製剤を調製する際には、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等の担体または賦形剤を使用できる。

<カプセル剤>カプセル剤タイプの医薬製剤を調製する際には、上記例示したような各種の担体、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等が用いられ、これらを用いて常法に従い、例えば、高純度トコフェロールリン酸エステル類を、上記例示したような各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填することによりカプセル剤を調製できる。

<注射剤>注射剤には、例えば、液剤、乳剤、懸濁剤等のタイプがあるが、このような種々のタイプの注射剤は殺菌され、かつ血液と等張(isotonic)であることが好ましい。このように血液の浸透圧と等しい浸透圧(等張)の注射液を調製する際には、希釈剤として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。

【0058】なお、このように等張性の溶液を調製する際には、食塩、ブドウ糖、グリセリン等を用いてもよい。またこのような注射液には、通常医薬製剤に配合されるような溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等が添加されてもよい。

<ペースト、クリームおよびゲル状物>ペースト、クリームおよびゲル状タイプの末梢血流障害予防・治療剤を調製する際には、希釈剤として、例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ペントナイト等を使用できる。

【0059】本発明に係る上記種々のタイプの末梢血流障害予防・治療剤には、さらに、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品が含有されているもよい。

【0060】本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤中に含有されるトコフェロールリン酸エステル類の含有量としては、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、医薬製剤中に通常、1〜70重量％、好ましくは1〜30重量％とすることが望ましい。

【0061】＜投与方法等＞上記医薬製剤の投与方法には特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて適宜決定される。

【0062】例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤は、経口投与される。注射剤は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤は、直腸内投与される。

【0063】上記医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常、有効成分である前記式【1】で示されるトコフェロールリン酸エステル類の量が、1日当たり、且つ体重1kg当たり、約0.01〜10mg程度となるように設定することが好ましい。また、製剤形態によらず、1錠中、1カプセル中など、1投与単位中には、有効成分（トコフェロールリン酸エステル類【1】）が0.1〜200mgの量で含有されていることが好ましい。

【0064】本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤は、末梢血流障害によって惹起される全ての症状に効果があり、特に毛細血管の血流透過性低下を抑制し、血管の抵抗性を増強し、血行を促進する作用がある。

【0065】本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤を用いることにより特に効果が認められる症状としては、それぞれ末梢血流障害によって惹起された冷感、冷え性、痺れ、しもやけ、うちみ、疼痛、肩こり、神経痛、くじき、痺、腰痛、リウマチ、ひび、間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、凍瘡、四肢冷感症、あかぎれ、慢性動脈閉塞症、レイノー病、バージャー病等が挙げられる。本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤は、これら諸症状のうちの単一症状に対しても、また、2種以上の複合症状等に対しても著効がある。

【0066】なお、従来のトコフェロール類は、油溶性で粘度が高い。このため、従来のトコフェロール類は、健康人に経口投与する場合には、比較的良好に腸管より消化吸収されるが、病人、老人、子供の場合や、成人であっても疲労及びストレス時等のように通常の消化能力が低下している場合においては、従来のトコフェロール類では、その消化吸収率が著しく低下してしまい、末梢血流障害に対して十分な治療効果を発揮させることができなかった。

【0067】これに対して、本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤には、水溶性に優れた高純度トコフェー

ロールリン酸エステル類が有効成分として含有されており、このような医薬品は、水溶性のため消化吸収性がよく、流動食しか食べられない病人であっても容易に摂取でき、かつ栄養吸収能力の低下した状態においてもビタミンE活性物質を高効率で吸収でき、末梢血流障害に対し極めて大きな治療効果を発揮できることが確認されている。

【0068】

【発明の効果】本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤（末梢循環改善剤）には、粘性の油状態を示す従来のトコフェロール類と異なり、水溶性を示す高純度トコフェロールリン酸エステル類が有効成分として含有されており、従来品に比して摂取の利便性、消化吸収性、安定性が著しく改善され、ヒトに対してビタミンE活性を発現し、末梢血管拡張作用を有しており、末梢血流障害に対して優れた予防・治療効果を有する。

【0069】本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤には、薬効（有効）成分としてこのように水溶性に優れた高純度トコフェロールリン酸エステル類が含有されており、高純度トコフェロールリン酸エステル類が含有されたこの末梢血流障害予防・治療剤は、特に大動脈血流量を顕著に増加させるという優れた末梢循環改善作用を示し、さらに作用が長時間持続するという優れた特長をも有している。

【0070】さらに、本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤に含有される高純度トコフェロールリン酸エステル類（トコフェロールリン酸エステル誘導体）は、上述したように末梢血流障害改善作用に優れたのみならず、毒性が低く、安全性に優れている。従って、この高純度トコフェロールリン酸エステル類を含有する本発明の末梢血流障害予防・治療剤は、優れた末梢循環改善剤として有用である。

【0071】なお、末梢血流障害は、種々の疾患および老化によって惹起され、冷感、痺れ、疼痛等の自覚症状を引き起こす。本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤は、このような末梢血流障害によって惹起される諸症状の治療に有効であり、特に、間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、糖尿病性網膜症、凍瘡および四肢冷感症等の治療および／または予防に効果的に用いることができる。

【0072】

【実施例】以下に参考例、実施例、薬理試験結果および製剤例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの例に何等制限されるものではない。

【0073】また、以下の例において、「％」は、特にその趣旨に反しない限り、「重量％」の意味で用いる。

【0074】

【末梢血流障害予防・治療剤の調製例】表1に示す組成のd1-α-トコフェロールリン酸エステル類の配合物を使用して、表2に示す本発明の末梢血流障害改善剤を製造した。（以下「高純度d1-α-トコフェー

ルリン酸エステル」を「T-P」とも記す。) <高純度d1- α -トコフェロールリン酸エステル(T-P)>以下の例で用いる「高純度d1- α -トコフェロールリン酸エステル」は、d1- α -トコフェロールリン酸エステル(i)とP、P'-ビストコフェロールリン酸エステル(ii)を含有しており、d1- α -トコフ

ホエロールリン酸エステル(i)の含有量が88.5重量%であり、P、P'-ビストコフェロールリン酸エステル(ii)の含有量が1.5重量%以下である。
【0075】
【表1】

<表1>

製剤調製例に用いた有効成分としての d1- α -トコフェロールリン酸エステル類の種類と配合割合(%)							
処方例No.	1	2	3	4	5	6	7
T-Pナトリウム	100		1				
T-Pカリウム		100					
T-Pマグネシウム			99				
T-Pカルシウム				100			
T-Pアルミニウム					100		
T-P2ナトリウム						100	
T-P3ナトリウム							100

【0076】<注>表1中、例えばT-Pナトリウムは、d1- α -トコフェロールリン酸エステル(T-P)のナトリウム塩の意味である。

<錠剤>表2の処方に示すように、配合例番号1の錠剤を以下のようにして製造した。

【0077】すなわち、配合例番号1の錠剤は、表1の処方No. 1の成分を60重量%とヒドロキシメチルセルローズ40重量%(合計100重量%)の量で良く混合し、通常の打錠機を用いて、常法にて打錠し、本発明

の錠剤タイプの末梢血流障害改善剤を製造した。

【0078】配合例番号2～7の錠剤も、表1の処方No. 1の成分に代えてそれぞれ対応する表1の処方No. 2～7を用いた以外は、配合例番号1の錠剤と同様にして製造した。

【0079】併せて表2に示す。

【0080】

【表2】

<表 2>

配合例 番号	成分 (合計100重量%)		
	有効成分の濃度	有効成分の種類と配合割合	
1	40重量%	表1の処方No. 1 (T-P1199A)	60重量%
2	40重量%	表1の処方No. 2 (T-P8199A)	60重量%
3	40重量%	表1の処方No. 3 (T-P1199A:1部) + (T-P77199A:99部)	60重量%
4	40重量%	表1の処方No. 4 (T-P1899A)	60重量%
5	40重量%	表1の処方No. 5 (T-P78199A)	60重量%
6	40重量%	表1の処方No. 6 (T-P21199A)	60重量%
7	40重量%	表1の処方No. 7 (T-P1199A:99A)	60重量%

{0081} <粉剤>表3の処方に示すように、配合例番号1の粉剤を以下のようにして製造した。すなわち、配合例番号1の粉剤は、表1の処方No. 1の成分を60重量%と、ハラオキシ安息香酸ブチル：クエン酸ナトリウム：クエン酸=0.1:38:1.99(重量比)で混合した混合物40重量%(合計100重量%)の形で良く混合粉砕し、本発明の粉剤タイプの末梢血流障害改善剤を製造した。

{0082} 配合例番号2~7の粉剤も、表1の処方No. 1の成分に代えてそれぞれ対応する表1の処方No. 2~7を用いた以外は、配合例番号1の粉剤と同様にして製造した。

{0083} 併せて表3に示す。

{0084}

{表3}

< 表 3 >

配合例 番 号	成 分 (合 計 1 0 0 重 量 %)		
	α-トコシル安息香酸ナトリウム 脂肪酸ナトリウム:トコシル酸 = 0.1:38:1.99	有効成分の種類 と 配合濃度	
1	40重量%	表1の処方No. 1 (T-Pトリウム)	60重量%
2	40重量%	表1の処方No. 2 (T-Pトリウム)	60重量%
3	40重量%	表1の処方No. 3 (T-Pトリウム:1部)+ (T-Pトリウム:99部)	60重量%
4	40重量%	表1の処方No. 4 (T-Pトリウム)	60重量%
5	40重量%	表1の処方No. 5 (T-Pトリウム)	60重量%
6	40重量%	表1の処方No. 6 (T-Pトリウム)	60重量%
7	40重量%	表1の処方No. 7 (T-Pトリウム)	60重量%

【0085】＜軟膏＞次の処方に従い、常法により軟膏タイプの本発明の末梢血流障害改善剤を製造した。(成分合計:100重量%)

スクワラン	10.0
ステアリン酸	10.0
プロピレングリコールモノステアレート	3.0
ポリオキシエチレンセチルエーテル	1.0
プロピレングリコール	15.0
パラベン	0.2
T-Pナトリウム	5.0
精製水	残 部

＜注射液＞表4の処方に従い、それぞれリンゲル液98

重量%と、それぞれ表1の処方No. 1 (配合例番号1)、表1の処方No. 6 (配合例番号2)の「高純度トコフェロールリン酸エステル類」2重量% (合計100重量%)とからなる注射液タイプの末梢血流障害予防・治療剤を以下の方法で調製した。

【0086】すなわち、リンゲル液に以下の表4に示す有効成分2重量%を溶解した後、メンブランフィルターで除菌し常法でバイロジェン除去後、本発明の末梢血流障害改善剤の注射液を製造した。

【0087】

〔表4〕

<表 4>

配合例 番 号	成 分 (有効成分の種類と配合濃度) 合計: 100 重量%
1	リンゲル液 98 重量% 表1の処方No. 1 2 重量% (T-P21194)
2	リンゲル液 98 重量% 表1の処方No. 6 2 重量% (T-P21194)

【0088】

〔安定性試験〕d1- α -トコフェロール(5%ツィン80で乳化)の1重量%水溶液と、d1- α -トコフェロールリン酸エステル塩の1重量%水溶液のそれぞれについて安定性試験を行った。試験方法としては、これらの水溶液をそれぞれ100日間、室温下(約20℃)に保存して、各薬効成分であるd1- α -トコフェロールあるいは、d1- α -トコフェロールリン酸エス

* テルの塩類残存率(%)をHPLC法により測定し、その安定性を評価した。

【0089】結果を表5に示す。この表によれば、d1- α -トコフェロールリン酸エステル塩の塩類は塩の種類によらず長期間安定であるが、d1- α -トコフェロールは経時的に分解されやすいことが分かる。

【0090】

【表5】

<表 5>

100日間後の残存率(%)	
d1- α -トコフェロールリン酸エステルMg塩	99
d1- α -トコフェロールリン酸エステルCa塩	100
d1- α -トコフェロールリン酸エステルK塩	98
d1- α -トコフェロールリン酸エステルNa塩	98
d1- α -トコフェロール	72

【0091】(上記d1- α -トコフェロール及びd1- α -トコフェロールリン酸エステル塩の0.1重量%水溶液(精製水使用)を100日間放置し、上記d1- α -トコフェロールまたはd1- α -トコフェロールリン酸エステル塩の残存率をHPLC法で測定した。)

【0092】

【実施例1a~1c】

(大腿動脈での血流増加試験)

<試験方法>大腿動脈定圧灌流標本を以下のように作製

した(図1参照)。

【0093】すなわち、体重約15~30kgの雌雄雑種成犬をベントバルビタールナトリウム(30mg/kg i.v.)で麻酔し、700U/kgのヘパリンナトリウムを静脈内投与した。次に、頸動脈から導いた動脈血を右大腿動脈へ往復ポンプを用いて灌流(90ml/min)し、灌流回路と平行にstaringの空気抵抗装置(ベンローズドレイン管)を設置して、灌流圧を100mmHgにした。空気抵抗装置を通った血液は、左大

脳静脈より標本にもとじた。実験中は、気管カニューレを装着し、人工呼吸器（シナノ製作所製）にて人工呼吸を行い、ペントバルビタールナトリウムを4mg/kg/h r、ヘパリンナトリウムを100U/kg/h rの量で静脈内持続投与し、麻酔および抗血液凝固を維持した。動作を支配する大脳静脈血流量は、灌流回路において電磁血流量計（日本光電製 MFV-2100）を用いて測定し、記録は熱ペン式記録計（日本電気三栄製 RECTI-HORIZ8K）上に行った。d1-α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム塩、カリウム塩または亜鉛塩（以下試験薬物という）を溶媒（精製水、塩酸、N、N-ジメチルホルムアミド）と混合する*

<表 6>

実施例	試験薬物	投与量 (mg/kg)	血液増加量 (ml/min)
1a-1	トコフェロールリン酸 エステルのNa塩	3	5.3
1b-1		10	8.2
1c-1		30	10.6
1a-2	トコフェロールリン酸 エステルのK塩	3	4.9
1b-2		10	8.3
1c-2		30	9.3
1a-3	トコフェロールリン酸 エステルのZn塩	3	5.6
1b-3		10	8.0
1c-3		30	9.8

{0097}

〔血流増加試験例2a～2c、血流増加比較試験例2a～2b〕

＜ストレス印加なし＞8週齢のKK-A^yマウス（末梢血流障害マウス）から4群（以下A群、B群、C群およびD群という）、8週齢のKKマウス（無障害マウス）から1群（以下E群）を構成し、A群には蒸留水に溶解した試験薬物（3mg/kg）を、B群には蒸留水に溶解した試験薬物（10mg/kg）を、C群には蒸留水に溶解した試験薬物（30mg/kg）を、D群およびE群には蒸留水（10ml/kg）を毎日1回経口的に連続投与した。

40

*ことにより注射液を調製し、これをさらに適宜希釈した後、10～30μlの容量を大脳動脈内へ投与した。

{0094} 実験結果は、供試化合物投与群の血流量から対照群（溶媒のみを投与）の血流量を差し引いた値を血流増加量（ml/分）として示した。

<結果>結果を表6に示す。

{0095} この表によれば、d1-α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム塩、カリウム塩、または亜鉛塩の投与量に比例して血流量が増加したことから本発明の製剤が血流量増加に効果があることが確認された。

{0096}

{表6}

{0098} 投与10～15週間後、マウスの腹腔腔内にペントバルビタール40mg/kgを投与して麻酔した。局所血流量の測定は、ペントバルビタール麻酔下でマウスの尾根部より約3cmの部位にて、レーザードブラー血流量計を用いて行った。

（結果）結果を表7に示す。

{0099} この表によれば、自然発症の末梢血流障害マウスの局所血流量は、トコフェロールリン酸エステルナトリウム塩、カリウム塩、または亜鉛塩（試験薬物）を含有する末梢血流障害予防・治療剤により改善されたことが分かる。

50 {0100}

(表7)

<表 7>

試験番号	群	マウスの 種類	被 験 薬 物	投与量 mg/kg	相対血流量 (PU)
試験例2a	A-1	KK-Ay	トコフェール酸1178Na塩	3	10.0±3.2
	B-1	KK-Ay		10	12.3±3.2
	C-1	KK-Ay		30	17.5±2.1
試験例2a	A-2	KK-Ay	トコフェール酸1178K塩	3	9.5±2.0
	B-2	KK-Ay		10	9.9±5.3
	C-2	KK-Ay		30	14.6±3.9
試験例2a	A-3	KK-Ay	トコフェール酸11782Na塩	3	10.6±4.0
	B-3	KK-Ay		10	13.0±2.3
	C-3	KK-Ay		30	16.1±3.8
比較例2c	C-4	KK-Ay	トコフェール酸1178Na塩	30	10.3±3.8
試験例2a	D	KK-Ay			9.3±2.6
	E	KK			19.5±2.2

{0101}

【血流増加試験例3a～3b、血流増加比較試験例3a～3c】

<ストレス付加>上記例と同じく8週齢のKK-Ayマウス（末梢血流障害マウス）から4群（以下A群、B群、C群およびD群という）、8週齢のKKマウス（無障害マウス）から1群（以下E群）を構成し、A群には蒸留水に5%フイーン80により乳化溶解（分散）したd1-α-トコフェール酸エステルナトリウム（30mg/kg）を、B群には蒸留水に溶解した被験薬物（10mg/kg）を、C群には蒸留水に溶解した被験薬物（30mg/kg）を、D群およびE群には蒸留水（10ml/kg）を毎日1回経口的に連続投与した後、5分間水中で強制的に泳がせストレスを付加させた。

{0102} 投与10～15週間後、マウスの腹腔内にペントバルビタール40mg/kgを投与して麻酔した。局所血流量の測定は、ペントバルビタール麻酔下でマウスの尾根部より約3cmの部位にて、レーザードプラー血流計を用いて行った。

<結果>結果を表8に示す。

{0103} この表によれば、自然発症の末梢血流障害マウスの局所血流量は、被験薬物（高純度トコフェール酸エステルナトリウム塩、カリウム塩、または亜鉛塩）を含有する本発明の末梢血流障害予防・治療剤により改善されたがd1-α-トコフェール酸エステルナトリウム塩投与区ではほとんど効果はなかったことが分かる。

{0104}

{表8}

< 表 8 >

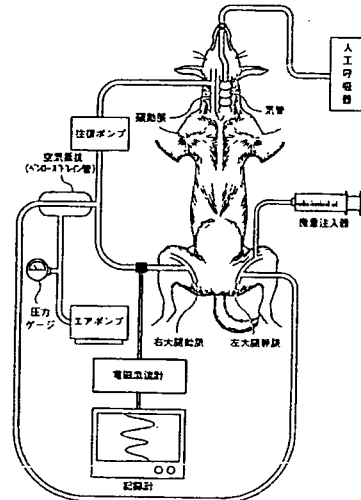
試験番号	群	ツメの 種類	投 験 薬 物	投与量 mg/kg	相対血流量 (PU)
試験例 2a 2b 2c	A-1	KK-Ay	トコフェロール酢酸エステル Na 塩	3	8.6 ± 1.3
	B-1	KK-Ay		10	10.5 ± 2.0
	C-1	KK-Ay		30	15.6 ± 1.4
試験例 2a 2b 2c	A-2	KK-Ay	トコフェロール酢酸エステル K 塩	3	7.9 ± 2.0
	B-2	KK-Ay		10	10.5 ± 2.9
	C-2	KK-Ay		30	16.1 ± 5.7
試験例 2a 2b 2c	A-3	KK-Ay	トコフェロール酢酸エステル Zn 塩	3	8.6 ± 3.4
	B-3	KK-Ay		10	11.6 ± 2.1
	C-3	KK-Ay		30	15.6 ± 4.3
比較例 2c	C-4	KK-Ay	トコフェロール酢酸エステル Na 塩	30	8.4 ± 1.8
試験例 2a 2b	D	KK-Ay			7.9 ± 2.4
	E	KK			17.1 ± 2.5

【図面の簡単な説明】

30 のブロック図である。

【図 1】図 1 は、実施例で用いた大腿動脈定圧灌流標本

〔図1〕



フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁴	識別記号	F I	
A 61 K 31/665	ACB	A 61 K 31/665	ACB
	ADL		ADL
	ADP		ADP
	AED		AED
	9/20	9/20	B
C 07 F 9/09		C 07 F 9/09	K
// C 07 F 9/655		9/655	

(72)発明者 大 西 尊
 神奈川県川崎市川崎区扇町5-1 昭和電
 工株式会社化学品研究所内

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成17年5月19日(2005.5.19)

【公開番号】特開平11-43436
 【公開日】平成11年2月16日(1999.2.16)
 【出願番号】特願平9-200341
 【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 31/665
 A 6 1 K 9/20
 C 0 7 F 9/09
 // C 0 7 F 9/655

【F I】

A 6 1 K	31/665	A B N
A 6 1 K	31/665	A A H
A 6 1 K	31/665	A B G
A 6 1 K	31/665	A B L
A 6 1 K	31/665	A B X
A 6 1 K	31/665	A C B
A 6 1 K	31/665	A D L
A 6 1 K	31/665	A D P
A 6 1 K	31/665	A E D
A 6 1 K	9/20	B
C 0 7 F	9/09	K
C 0 7 F	9/655	

【手続補正書】
 【提出日】平成16年7月12日(2004.7.12)

【手続補正1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0013
 【補正方法】変更
 【補正の内容】

【0013】
 これらの問題点を解決するために従来では、トコフェロールリン酸エステル類含有物に非イオン界面活性剤などを添加しトコフェロールリン酸エステル類を乳化して分散させる方法が、化粧品等には応用されている(特公平3-3255号公報)。しかしながら、この方法を採用したとしても、医薬品や化粧品を含めてトコフェロールリン酸エステル類含有製品の流通に必要とされる長期間の安定性試験、及び40度の加速試験などでは経時的に十分に安定な製剤を得ることはできなかった。

【手続補正2】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0067
 【補正方法】変更
 【補正の内容】

【0067】
 これに対して、本発明に係る末梢血流障害予防・治療剤には、水溶性に優れた高純度トコフェロールリン酸エステル類が有効成分として含有されており、このような医薬品は、水溶性のため消化吸収性がよく、流動食しか食べられない病人であっても容易に摂取でき、かつ栄養吸収能力の低下した状態においてもビタミンE活性物質を高効率で吸収でき、

末梢血流障害に対し極めて大きな治療効果を発揮できることが確認されている。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

投与10～15週間後、マウスの腹腔内にペントバルビタール40mg/kgを投与して麻酔した。局所血流量の測定は、ペントバルビタール麻酔下でマウスの尾根部より約3cmの部位にて、レーザードブラー血流計を用いて行った。(結果)

結果を表7に示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0100

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0100】

【表7】

＜表7＞

試験番号	群	マウスの種類	被験薬	投与量 mg/kg	相対血流量 (PU)
試験例 2a	A-1	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルNa塩	3	10.0±3.2
	B-1	KK-Ay		10	12.3±3.2
	C-1	KK-Ay		30	17.5±2.1
試験例 2a	A-2	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルNa塩	3	9.5±2.0
	B-2	KK-Ay		10	9.9±5.3
	C-2	KK-Ay		30	14.6±3.9
試験例 2a	A-3	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルNa塩	3	10.6±4.0
	B-3	KK-Ay		10	13.0±2.3
	C-3	KK-Ay		30	16.1±3.8
比較例 2c	C-4	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルNa塩	30	10.3±3.8
比較例 2a	D	KK			9.3±2.6
	E	KK			19.5±2.2

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

【血流増加試験例3a～3b、血流増加比較試験例3a～3c】

＜ストレス付加＞

上記例と同じく8週齢のKK-Ayマウス（末梢血流障害マウス）から4群（以下A群、B群、C群およびD群という）、8週齢のKKマウス（無障害マウス）から1群（以下E群）を構成し、A群には蒸留水に5%ツィーン80により乳化溶解（分散）した被験薬物（3mg/kg）を、B群には蒸留水に溶解した被験薬物（10mg/kg）を、C群には蒸留水に溶解した被験薬物（30mg/kg）を、D群およびE群には蒸留水（10

ml/kg)を毎日1回経口的に連続投与した後、5分間水中で強制的に泳がせストレスを付加させた。

【手続補正6】

【補正対象事項名】明細書

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0104】

【表8】

<表8>

試験番号	群	マウスの種類	投与薬物	投与量 mg/kg	相対血流量 (PI)
試験例 3a	A-1	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルNa塩	3	8.6±1.3
	3b B-1	KK-Ay		10	10.5±2.0
	3c C-1	KK-Ay		30	15.6±1.4
試験例 3b	A-2	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルK塩	3	7.9±2.0
	3b B-2	KK-Ay		10	10.5±2.9
	3c C-2	KK-Ay		30	16.1±5.7
試験例 3c	A-3	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルZn塩	3	8.6±3.4
	3b B-3	KK-Ay		10	11.6±2.1
	3c C-3	KK-Ay		30	15.6±4.3
比較例 3c	C-4	KK-Ay	トコフェロールリン酸エステルNa塩	30	8.4±1.8
比較例 3a	D	KK-Ay			7.9±2.4
	3b E	KK			17.1±2.5